

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**“ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
RANIBIZUMAB Y BEVACIZUMAB EN EL
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS DE MAYO 2011 A
MAYO 2012”**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Guido Simón Armas Loarte

ASESOR

María Elena Montoya Alfaro

Lima – Perú

2015

Con toda humildad que mi corazón pueda emanar, dedico esta tesis a mis padres, Julián y Ana, y mis Hermanos, porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y sus consejos a lo largo de todos mis estudios, para hacer de mí una mejor persona.

Debo agradecer de manera especial y sincera a la Profesora María Elena Montoya Alfaro por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable para el desarrollo de esta tesis.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a los profesores miembros del jurado calificador: Victor Luis Izaguirre Pasquel, Luis Rojas Ríos, Eduardo Flórez Juárez y José Jáuregui Maldonado por sus oportunas y valiosas recomendaciones para el desarrollo de esta tesis. Debo destacar, por encima de todo, sus disponibilidad y paciencia que hizo sus participaciones enriquecieran el trabajo realizado.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. GENERALIDADES.....	3
2.2 Anticuerpos monoclonales terapéuticos para la degeneración macular relacionada con la edad	9
2.2.1 Ranibizumab.....	10
2.2.2 Bevacizumab.....	14
2.3 Uso fuera de lo especificado en ficha técnica (“off-label”).....	16
III PARTE EXPERIMENTAL.....	18
IV. RESULTADOS.....	27
V. DISCUSIÓN.....	45
VI. CONCLUSIONES.....	50
VII. RECOMENDACIONES.....	51
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
IX. ANEXOS.....	57

RESUMEN

Se analizó la utilización de medicamentos biológicos ranibizumab (2,3mg/0.23mL) y bevacizumab (400mg/16mL) en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo mayo 2011-mayo 2012, utilizando el análisis descriptivo-retrospectivo de los reportes de consumo de Farmacia, hoja de trabajo de la Unidad de Mezclas Oncológicas e historias clínicas. Los objetivos de este estudio fueron: determinar el consumo cuantitativo y los costos del ranibizumab y bevacizumab, los resultados de la utilización de los medicamentos biológicos y describir los esquemas de tratamiento. De los 194 pacientes tratados con los medicamentos de estudio, 160 tenían como diagnóstico degeneración macular relacionado con la edad (DMRE) exudativa, 89 del sexo femenino y 71 de sexo masculino de los cuales el 55,6% están dentro del grupo etario 66-80 años. En total, se administraron 319 dosis (319 viales) de ranibizumab y 83 dosis (12 viales) de bevacizumab generando un gasto de S/. 907992,6 nuevo soles de los cuales, aproximadamente, el 93.3% lo genera el ranibizumab. El costo promedio el tratamiento farmacológico de la DMRE exudativa con ranibizumab es S/.5310,00 y con bevacizumab es S/.606.88 nuevo soles. Los pacientes con DMRE exudativa tratados con ranibizumab + bevacizumab y ranibizumab tuvieron una buena evolución en un 32% y 22% respectivamente. La principal prescripción del ranibizumab como monoterapia y en combinación con bevacizumab fue DMRE exudativa y para el bevacizumab (monoterapia) fue retinopatía diabética y edema macular. La DMRE exudativa fue tratada como mínimo 1 mes y como máximo por 12,4 meses durante el cual se administraron en promedio 2,3 números de dosis con intervalos de tiempo que va de 0,9 meses a 9,9 meses de una dosis a otra.

Palabras clave: ranibizumab, bevacizumab, agentes antiangiogénicos, degeneración macular relacionado con la edad exudativa y neovascularización coroidea.

SUMMARY

The use of biological drugs Ranibizumab (2,3mg/0,23ml) and Bevacizumab (400mg/16ml) was analyzed at the Ophthalmology Service from the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins during the period May 2011 – May 2012, using the descriptive – retrospective analysis of the consumer reports of Pharmacy, worksheet of the Oncological Mixtures Unit and medical records. The objectives of the study were: determine the quantitative consumption and the costs of Ranibizumab and Bevacizumab, the results using biological drugs and describe the treatment schemes. Of the 194 total patients treated with the study drugs, 160 had a diagnosis of macular degeneration associated with age (MDAA) exudative, 89 of them female sex and 71 male sex of which 55,6% are in the age group of 66 – 80 years old. A total of, 319 doses (319 vials) of Ranibizumab and 83 doses (12 vials) of Bevacizumab were administered generating an expense of S/. 907992,6 of which approximately 93.3% was generated by Ranibizumab. The average cost for the pharmacological treatment of MDAA exudative with Ranibizumab and Bevacizumab are of S/.5310,00 and S/.606,88 respectively. The patients with MDAA exudative treated with Ranibizumab + Bevacizumab and with just Ranibizumab had a good performance by 32% and 22% respectively. The main prescription of Ranibizumab as monotherapy and in combination with Bevacizumab was for MDAA exudative, and of Bevacizumab (monotherapy) was for diabetic retinopathy and macular edema. The MDAA exudative was treated 1 month as minimum and 12,4 months at the most during which were administered an average of 2,3 numbers of doses with time intervals of 0,9 months up to 9,9 months between each dose.

Key words: Ranibizumab, Bevacizumab, antiangiogenic agents, macular degeneration associated with age exudative and choroidal neovascularization.

I. INTRODUCCIÓN

La Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE) es una enfermedad crónica degenerativa que compromete la región macular del fondo de ojo. El compromiso ocular es generalmente bilateral, aunque puede no ser simultáneo y de la misma severidad en ambos ojos. Sus manifestaciones son variadas, pero básicamente se expresa en dos formas: un tipo atrófico o seco, que constituye aproximadamente el 85 a 90% de los casos, y una forma exudativa o húmeda 10 a 15%. Esta última es responsable del 90% de los casos de pérdida de visión si no es diagnosticada y tratada a tiempo.¹

Hoy, el 20% de la población mayor de setenta años tiene alguna forma de DMRE y se prevé de un incremento como mínimo en un 50% para el año 2020, con lo cual se puede provocar un costo inherente considerable para la sociedad, tanto directo (gastos asistenciales) como indirecto (pérdida de la productividad). Esto convierte a la DMRE en un problema de salud pública de alto impacto económico en la población mayor de setentaicinco años.²

Para la forma seca no existe un tratamiento específico. Por ahora las medidas más importantes consisten en frenar aquellos factores de riesgo reversibles como el tabaquismo y la hipertensión arterial, además de un monitoreo periódico para la detección precoz de cualquier cambio.

El descubrimiento del rol central del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), en la patogénesis de la neovascularización ocular, ha llevado al desarrollo de fármacos inhibidores del VEGF para el tratamiento de la DMRE exudativa, como pegaptanib, ranibizumab y aflibercept. El bevacizumab, un inhibidor del VEGF desarrollado inicialmente para tratar carcinoma de colon y

recto, también se usa *off label* (para indicaciones no contempladas en ficha técnica) por vía intravítrea para el tratamiento de la DMRE exudativa.

1.1. Objetivo general

- Analizar la utilización de medicamentos biológicos ranibizumab y bevacizumab en HNERM (Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins) durante el periodo que correspondiente entre mayo del 2011 y mayo de 2012.

1.2. Objetivo específico

- Determinar el consumo cuantitativo y los costos del ranibizumab y bevacizumab utilizados en el Servicio de Oftalmología del HNERM (Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins).
- Recabar información sobre resultados de la terapia.
- Recabar información sobre problemas relacionados a la administración de los medicamentos y factores para la suspensión del tratamiento.
- Describir los esquemas de tratamiento en comparación con la bibliografía de referencia.

II. GENERALIDADES

2.1. DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD (DMRE)

La Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE) es un trastorno ocular que deteriora la visión central (esta permite al paciente ver detalles finos claramente), con un notable efecto sobre muchos aspectos de la calidad de vida, ya que puede reducir la capacidad para desarrollar las actividades básicas de la vida diaria como leer, escribir o conducir.

Esta es una enfermedad que lesiona progresivamente el centro sensitivo de la retina (mácula), una zona circular de 5-6 mm de diámetro localizada en la parte posterior del globo ocular, que permite al ojo percibir los detalles. Esta región, especialmente su área central, la fovea, presenta características estructurales distintas del resto de la retina que le confieren una alta agudeza visual en comparación con la retina periférica y, probablemente también se relacionan con su mayor susceptibilidad a padecer procesos degenerativos.

En los estadios previos lo frecuente es encontrar drusas (residuos acelulares polimorfos entre el epitelio pigmentario de la retina y membrana de Bruch) y cambios pigmentarios sin afectar la función visual. En los estadios avanzados, se caracteriza por revascularización coroidea, desprendimientos del epitelio pigmentario retiniano (EPR), desgarros del EPR, atrofia geográfica y fibrosis parcial o total. Esto explica la compleja manifestación de la enfermedad basada en una enorme expresividad patogénica.¹

Mediante estudios histológicos, y recientemente estudios clínicos que emplean la tomografía de coherencia óptica (OCT), se ha demostrado que en la DMRE ocurre degeneración y pérdida progresiva de fotorreceptores en la mácula,

probablemente como consecuencia de la disfunción del EPR y/o la formación de tejido cicatricial.

2.1.1. Degeneración macular relacionada con la edad atrófica o seca

La DMRE seca se caracteriza por la presencia de drusas, atrofia y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (EPR). Puesto que el EPR secreta factores esenciales para el mantenimiento de la integridad de la coriocapilar y proporciona soporte metabólico a los fotorreceptores, la consecuencia de la pérdida de células del EPR es la atrofia de la coriocapilar, el deterioro gradual de los fotorreceptores y la disminución del espesor retiniano, lo que determina la aparición de puntos ciegos en el campo visual. Cuando este proceso degenerativo conduce al desarrollo de un área de más de 175 μm de diámetro en la que hay una zona bien definida circular u oval de hipopigmentación o aparente ausencia del EPR, donde se ve mejor los vasos coroideos que la retina circundante, se habla de atrofia geográfica³. Si esta zona atrófica se localiza en la zona central de la mácula se denomina atrofia geográfica central. La DMRE seca es la forma más común, de lenta progresión y su pronóstico es mejor que la forma neovascular.

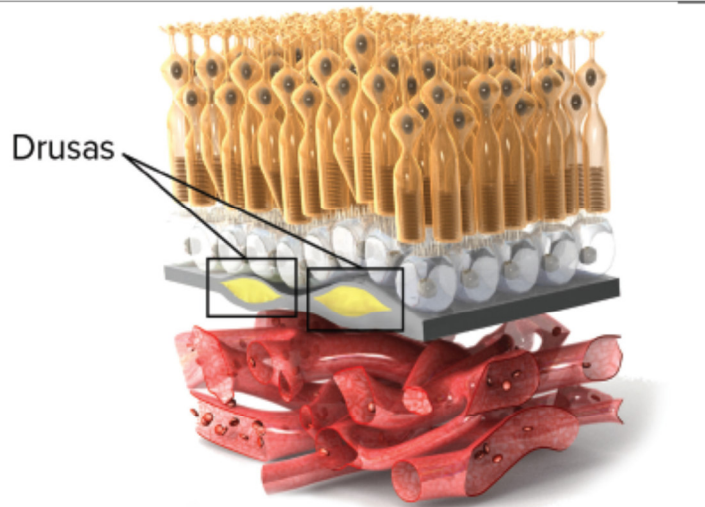


Figura1: Al envejecer el ojo, los desechos de la capa de la célula epitelial pigmentaria retinal (EPR) y de los tejidos circundantes se acumulan entre la membrana de Bruch y las EPR. Los desechos forman depósitos llamados drusas. La presencia de drusas es usualmente la primera señal de la DMRE seca en su fase inicial.

Fuente: The Angiogenesis Foundation

2.1.2. Degeneración macular relacionada con la edad neovascular, húmeda o exudativa.

Se caracteriza por el desarrollo anormal de nuevos vasos sanguíneos en la red vascular coroidea submacular. Las características específicas de estos nuevos vasos determinan la disfuncionalidad de la región macular, ya sea por hiperpermeabilidad, con acúmulo de fluido a nivel intrarretiniano, subretiniano, sub-EPR o por aparición de hemorragias. También son característicos los desprendimientos serosos o hemorrágicos del EPR o de la retina neurosensorial. En ausencia de tratamiento, tras meses o años de daño, acaba produciéndose una cicatriz fibrovascular con daño en los fotorreceptores y un importante deterioro de la visión o pérdida de esta.¹

El estímulo concreto que precipita la neovascularización coroidea (NVC) no se conoce, pero se sabe que se asocia a un aumento de la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por las células del EPR. Este actúa

como mitógeno para células endoteliales y factor quimiotáctico para células inflamatorias, y es fundamental para la supervivencia de estos vasos sanguíneos de nueva formación. También regula la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Este aumento podría ser la respuesta del EPR a una serie de estímulos (como la hipoxia, el estrés, la inflamación) que podrían contribuir diversos factores tales como una disminución del flujo sanguíneo en la coriocapilar, cambios degenerativos en la membrana de Bruch y/o formación de depósitos y drusas confluentes conduciendo, en último término, al desarrollo de capilares coroideos que atraviesan la membrana de Bruch y crecen en el espacio subepitelio pigmentario retiniano o atraviesan también el EPR infiltrando la retina.⁴

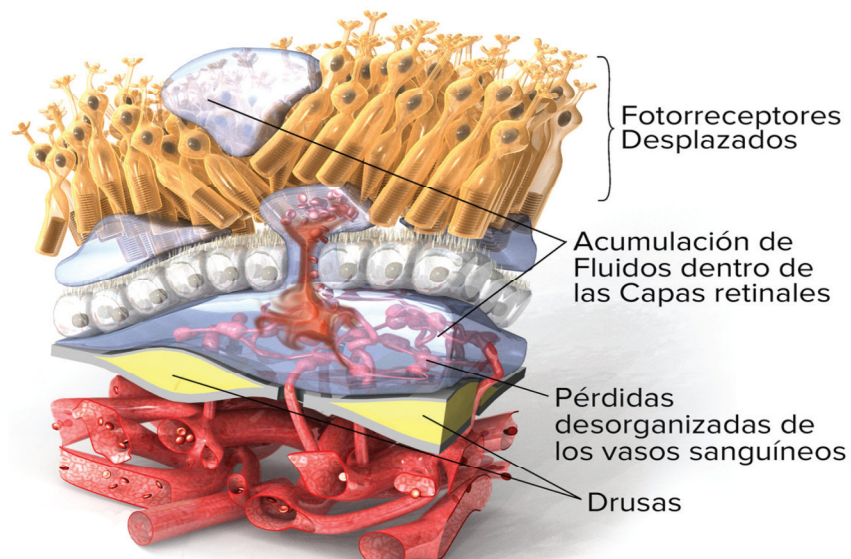


Figura 2: Los fluidos se acumulan entre la membrana de Bruch y la capa de fotorreceptores, dañando los nervios delicados que se requieren para la visión.

Fuente: The Angiogenesis Foundation

2.1.3. Epidemiología

De conformidad con las estimaciones más recientes de la OMS (Organización Mundial de la Salud), cerca de 285 millones de personas en el mundo viven con discapacidad visual. De este universo, 39 millones son ciegos y de esta última 32,16 millones son mayores de 50 años. Entre las enfermedades que causan ceguera en el mundo están la catarata (51%), el glaucoma (8%) y la degeneración macular relacionada a la edad (5%).^{5,6}

La DMRE afecta a más de 1,75 millones de personas en los Estados Unidos de América y se estima que aumentará a casi 3 millones en 2020.⁷

En un estudio llevado a cabo en Europa Occidental –Noruega, Estonia, Irlanda del Norte, Reino Unido, Francia, Italia, Grecia y España– se determinó que la DMRE tiene una prevalencia de 3,32%, DMRE atrofia geográfica 1,2% y DMRE neovascular 2,3%.⁸

En el Perú de acuerdo al estudio poblacional de evaluación rápida de la ceguera –RAAB Perú 2011- la prevalencia de la degeneración macular relacionada a la edad es de 11,5%.⁹

La pérdida de visión generada por la DMRE es poco común en personas menores de 50 años, sin embargo, con la transición epidemiológica y el consecuente incremento de la población longeva en el mundo, va aumentando el riesgo de padecer discapacidades visuales asociadas a la edad, estimándose que para el 2020 se duplique el número de afectados. Este incremento en la prevalencia de la DMRE no puede explicarse solo por el aumento en la esperanza de vida, sino que es una enfermedad multifactorial

que implica una compleja interacción de factores genéticos, ambientales, metabólicos y funcionales.¹⁰

2.1.4. Factores de riesgo

- **Edad.** Es sin duda el principal factor de riesgo para la manifestación de esta patología. Tanto la presencia como la progresión de esta se incrementan en forma importante con el avance de los años, aumentando exponencialmente con un ratio de 4,2 por cada década.^{7,10,11-15}
- **Género.** Si bien existe información contradictoria, muchos estudios epidemiológicos sugieren que existiría una diferencia en la frecuencia de manifestaciones de la enfermedad que la harían más prevalente en la población femenina.¹⁶
- **Tabaquismo.** Fumar es considerado como un importante factor predisponente, pues hay una asociación estadísticamente significativa entre esta actividad y el aumento de riesgo de padecer la enfermedad DMRE, dos a tres veces mayor en pacientes fumadores que en los no fumadores.^{17,18}
- **Obesidad, hipertensión y trastornos cardiovasculares.** La obesidad, la hipertensión y una historia de enfermedad cardiovascular también se han descrito como factores de riesgo con una moderada asociación con la DMRE, pero no todos los estudios muestran consistentemente este resultado.^{19 - 22}

- **Diabetes.** La diabetes mellitus afecta a la incidencia y progresión de DMRE a través de la alteración de la hemodinámica, lo que aumenta el estrés oxidativo, la acumulación de productos finales de glicación avanzada.^{23,24}
- **Raza.** La raza parece ser un factor importante en la manifestación de la DMRE. Se ha visto, en general, que esta condición es más frecuente en personas de raza blanca y menos frecuente en la raza negra. Estas diferencias observadas hacen probable la existencia de factores genéticos involucrados en el desarrollo de la DMRE.²⁵⁻²⁷

2.2. ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS PARA LA DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD

Debido que la DMRE exudativa está relacionada a los cambios que estimulan la neovascularización patológica de la coroides, los investigadores han determinado la importancia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores en la regulación de las células endoteliales vasculares y de la formación de vasos sanguíneos, el VEGF-A se ha convertido en el objetivo de lucha contra las enfermedades dependientes de la angiogénesis.⁴

La idea es inyectar en el ojo una molécula que es capaz de capturar y neutralizar el VEGF, deteniendo de este modo el crecimiento de los vasos sanguíneos patológicamente inmaduros y con extravasación con el objetivo final de conservar o restaurar la visión.

Hasta ahora se han desarrollado tres moléculas específicas para el tratamiento de la DMRE neovascular: pegaptanib, ranibizumab y aflibercept.

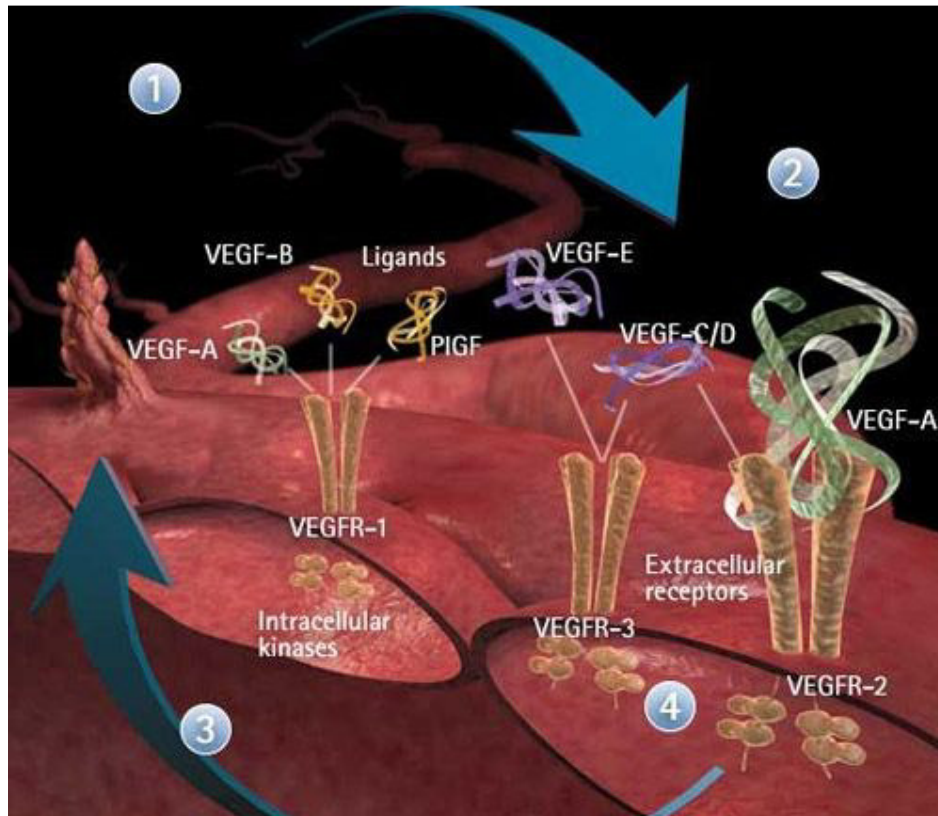


Figura 3. Familia de VEGF y sus receptores

1 Activadores estimulan la producción del VEGF. **2** El VEGF se une a los receptores en las células endoteliales. **3** La angiogénesis está mediada principalmente a través de la interacción del VEGF-A con el VEGFR-2. **4** Otras variantes del ligando del VEGF y los receptores juegan un papel secundario en este proceso

2.2.1. Ranibizumab

El ranibizumab es un fragmento Fab (Fragmento de reconocimiento y unión al antígeno) de un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología DNA recombinante,²⁸ con un peso de 48 KD que permite atravesar de manera rápida todas las capas retinianas para llegar a la coroides.

Fue aprobado por la FDA el 2006, inicialmente para el tratamiento de degeneración macular relacionado con la edad exudativa, luego para edema macular diabético y edema macular secundario a oclusión de la vena de la retina. Tiene la siguiente posología según el ente regulador americano:

DMRE Exudativa. La dosis recomendada es 0,5 mg administrados mensualmente (aproximadamente veinticho días) en forma de inyección intravítrea única, o una inyección cada tres meses después de las cuatro primeras inyecciones si las mensuales no son factibles.

Otras pautas propuestas por los ensayos clínicos son los siguientes:

- Inyecciones fijas mensuales (Marina y Anchor)²⁹
- Tres inyecciones iniciales mensuales consecutivas (dosis de carga) y después fijas trimestrales (PIER Y EXICTE).
- Tres inyecciones iniciales mensuales consecutivas (dosis de carga) y después a demanda (PRN) (PrONTO Y SUSTAIN)^{30,31}
- Una inyección inicial y después a demanda (PRN) Dadgostar Rothenbuehler³²

Farmacodinamia

EL ranibizumab (Rab-Fab V2) está diseñado para bloquear todas las isoformas activas del VEGF-A (por ejemplo VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅) y sus productos de degradación activos, como el VEGF110. La unión del ranibizumab con VEGF-A previene la interacción de VEGF-A con sus receptores (VEGFR1 y VEGFR2) en la superficie de las células endoteliales, reduciendo la permeabilidad, la proliferación de células endoteliales y los neovasos ya formados.

Farmacocinética

Estudios realizados en animales muestran que el ranibizumab se distribuye rápidamente por la retina en un tiempo de 6-24 horas después de una administración intravítrea.^{33,34}

Un estudio realizado con un enfoque poblacional del modelo no lineal, con efectos mixtos basado en datos concentración versus tiempo, analizó 2993 muestras de suero de 674 pacientes con DMRE, que recibieron dosis únicas o múltiples intravítrea (ITV) de ranibizumab (0,3-2,0 mg/ojo) administradas cada dos semanas o mensualmente por un máximo de 24 meses. Los datos de la concentración sistémica versus tiempo fueron analizados asumiendo el modelo unicompartimental y con la cinética de absorción y eliminación de primer orden. Calculando el tiempo de vida media vítrea en 9 días y el tiempo de vida media sistémica en 2 horas.³⁵ La exposición sérica al ranibizumab es 90,000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco.³⁶

Una investigación realizada en conejos a los que se administró ranibizumab marcado con radioisótopo (I-124) se determinó que este permanece a niveles detectables en la cavidad vítrea por un periodo de 21 días.³⁷ Otro estudio determina la influencia de los procedimientos de vitrectomía y lensectomía en la vida media de ranibizumab; se determina que en los ojos no operados el ranibizumab tiene una vida media de $2,81 \pm 0,05$ días; después de vitrectomía, $2,13 \pm 0,05$ días ($P < 0,0001$); después de lensectomía, $1,79 \pm 0,05$ días ($P < 0,0001$), y se observa una reducción en la vida media después de estos procedimientos.³⁸

Eventos adversos

Algunos de los eventos adversos graves observados en los estudios fueron endoftalmitis y uveítis que están asociados con la inyección intravítrea. Los menos graves, inflamaciones intraoculares y aumento de la presión intraocular.

Estudios clínicos

La seguridad y la eficacia del ranibizumab han sido evaluados en tres ensayos clínicos aleatorizados (MARINA, ANCHOR Y PIER).

Para prevenir la pérdida visual en pacientes con DMRE neovascular el ranibizumab es eficaz y seguro comparado con placebo a los dos años de tratamiento (Grado recomendación A) y comparado con terapia fotodinámica a un año (Grado B).³⁹

En el estudio ANCHOR, ensayo multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego, de tratamiento activo con control clínico en fase III a dos años de tratamiento de la neovascularización coroidea predominantemente clásica (CNV) en Degeneración Macular Relacionada con la Edad, se comparó ranibizumab versus terapia fotodinámica con verteporfina (TFD), y se encontró que ranibizumab proporciona mayor beneficio clínico que TFD.²⁹

Aproximadamente, siete años después de los ensayos ANCHOR Y MARIANA, catorce centros de ensayo clínico reclutaron a sesentaicinco pacientes de estos ensayos, para una evaluación, de la cual obtuvieron que un tercio de los pacientes demostraron buenos resultados visuales, mientras que otro tercio tuvo resultados pobres. En comparación con el valor inicial, casi la mitad de los

ojos se mantuvieron estables, mientras que un tercio perdió quince letras o más de agudeza visual.⁴⁰



Figura 4. Estructura molecular y presentación comercial del ranibizumab.

2.2.2. Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (93% humano, 7% murino) completo de 149 KD, que deriva del mismo anticuerpo monoclonal murino precursor del ranibizumab, que inhibe todas las isoformas activas del VEGF-A.⁴ Se diferencia del ranibizumab fundamentalmente en el peso molecular, la afinidad por el VEGF-A, la vida media del fármaco en el ojo y en el precio.

El bevacizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de las metástasis del cáncer colorrectal (vía endovenosa) y aunque no está autorizado para tratar la DMRE, el uso intraocular se está extendiendo. En el Perú, se ha utilizado como medicación hospitalaria *off-label* (fuera de indicación) en la DMRE antes y después de la autorización del ranibizumab.

Farmacodinamia

El bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo así la unión de este a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF evita la estimulación de la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la exudación vascular consiguiente, todo lo cual contribuye a evitar la progresión de la forma neovascular de la DMRE.

Farmacocinética

1,25 mg de bevacizumab intravítrea tiene una vida media de 10 días con un pico de 2-5 días y concentración entre 80-170 µg/ml, en suero alcanza una concentración entre 20-687 ng/ml con vida media de 1,5 meses con un pico de 5 días.

Ensayos clínicos

En un ensayo clínico multicéntrico se asignó aleatoriamente a 1 208 pacientes con DMRE neovascular para recibir inyecciones intravítrea de ranibizumab o bevacizumab con una periodicidad mensual o cuando sea necesario según evaluación mensual. Se concluyó que a los dos años de tratamiento, los fármacos eran equivalentes cuando tenían el mismo régimen de dosificación y a un año de tratamiento ranibizumab a necesidad era equivalente a ranibizumab mensual.^{41,42}

Reacciones adversas

Las tasas de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular fueron similares en los pacientes que recibieron bevacizumab o ranibizumab ($P > 0,20$). La proporción de pacientes con eventos adversos sistémicos graves (principalmente hospitalizaciones) fue mayor con bevacizumab que con ranibizumab (24,1 % vs 19,0 %; riesgo ratio, 1,29, intervalo de confianza del 95 %, 1,01-1,66), con exceso de eventos distribuidos ampliamente en categorías de enfermedades no identificadas en estudios previos como áreas de preocupación.⁴²

2.3. USO FUERA DE LO ESPECIFICADO EN FICHA TÉCNICA (*OFF-LABEL*)

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica (cuyo término análogo en inglés es *labeling*), elaborada por la compañía farmacéutica que lo comercializa en un país determinado y que ha de ser evaluada y aprobada por las autoridades sanitarias. La información que contiene debe tener una relación coherente con los resultados de los estudios farmacológicos y clínicos presentados en los documentos de registro. Por lo tanto, el uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente. Esto hace que un medicamento solo debería utilizarse idealmente en las indicaciones terapéuticas indicadas en su ficha técnica, sin embargo, algunos estudios indican que los medicamentos se utilizan en condiciones diferentes de las aprobadas hasta en el 21 % de los tratamientos a nivel general, llegando al 50% en áreas como oncología.^{43,44}

Pocos países han regulado específicamente en este tema, entre ellos, España, con su Real Decreto 1015/2009. Este decreto define el uso *off label* como la prescripción de un medicamento en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada y establece las situaciones y condiciones para su uso, planteando además las responsabilidades y obligaciones de los otros actores: médico prescriptor, laboratorio productor y agencia sanitaria.⁴⁵

De esta definición se desprende que dicho uso contempla al menos tres circunstancias diferentes:

- a) Uso del fármaco en una indicación totalmente distinta a la aprobada en ficha técnica.
- b) Uso del fármaco en la misma indicación aprobada pero en distintos subgrupos de pacientes (pacientes pediátricos o mujeres embarazadas, por ejemplo)
- c) Uso del fármaco en condiciones distintas a las aprobadas, por ejemplo, a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento distinta, o por una vía de administración diferente de la autorizada.

III. PARTE EXPERIMENTAL

Se realizó el presente “Estudio de Utilización de Medicamentos Biológicos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el período mayo 2011 – mayo 2012”, específicamente sobre la utilización de los medicamentos biológicos ranibizumab y bevacizumab, en el tratamiento de la enfermedad Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE) en su forma húmeda o exudativa.

3.1. MATERIALES Y MÉTODO

Para lograr los objetivos propuestos se llevó acabo un estudió descriptivo, de temporalidad retrospectiva y de corte transversal. La fuente de información del estudio fue el sistema de gestión hospitalaria (SGH), reportes de consumo de Farmacia, hoja de trabajo de Farmacia de la Unidad de Mezclas Oncológicas y las historias clínicas. Se recogió los sucesos de manera ordenada en la ficha de recolección de datos (anexo 1).

3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.2.1. Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

3.2.2. Periodo de estudio

De mayo de 2011 a mayo de 2012

3.2.3. Universo

El universo del estudio estuvo constituido por todos los pacientes del área de estudio que figuran en el reporte de consumo de medicamentos biológicos (ranibizumab y bevacizumab) del Servicio de Farmacia, durante el período comprendido entre mayo de 2011 y mayo de 2012.

3.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes que recibieron ranibizumab y/o bevacizumab con un diagnóstico definido en el periodo comprendido entre mayo de 2011 y mayo de 2012.

3.2.2 Criterios de exclusión

Pacientes a quienes se les dispensó el medicamento y en los que no hay evidencia en la historia clínica de su utilización durante el periodo de estudio.

Pacientes que en su historia clínica no consignan información mínima acorde a la ficha de recolección de datos (anexo 1).

3.2.3 Muestra

➤ Para el estudio de consumo:

La totalidad de unidades de ranibizumab y bevacizumab consumidas en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo comprendido entre mayo de 2011 y mayo de 2012.

➤ **Para el estudio de indicación-prescripción y prescripción-indicación**

Lo constituyen la totalidad de pacientes tratados con ranibizumab y/o bevacizumab.

3.3. PROCEDIMIENTO

La recolección de los datos se realizó de la siguiente manera:

- Se recurrió al Departamento de Informática de Farmacia del HNERM, para obtener el reporte de consumo de los medicamentos biológicos ranibizumab y bevacizumab por el servicio de oftalmología durante el periodo de investigación.
- Se elaboró la relación de pacientes que recibieron los medicamentos en estudio y se procedió a la búsqueda de las historias clínicas.
- En los archivos del hospital se revisaron las historias clínicas de cada uno los pacientes.
- La información respectiva de cada paciente fue recogida de forma ordenada en la ficha de recolección de datos (Anexo N.º 1). Las historias clínicas fueron la principal fuente de información, y de ellas se obtuvo la mayor parte de los datos necesarios para el estudio.

3.2.4 Factores

A. Características demográficas

- **Sexo o género**
- **Edad**
- **Comorbilidad**
- **Diagnóstico.**

Para el presente estudio se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE 10) publicada por la Organización Mundial de la Salud para su utilización a nivel internacional para fines estadísticos.

Tabla 1: Clasificación internacional de enfermedades oftálmicas

Enfermedad	Código internacional
Degeneración macular y polo posterior del ojo	H35.3
Retinopatía diabética	H36.0
Edema macular	H35.8
Miopía degenerativa	H44.2
Otras oclusiones vasculares retinianas	H34.8
Glaucoma secundario a otros trastornos del ojo	H40.5

Para un mejor manejo de la base de datos, debido la diversidad de denominaciones que se observó en las historias clínicas, se agrupó los diagnósticos encontrados de la siguiente manera.

Tabla 2: Diagnóstico encontrados en la historia clínica agrupadas de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades

DIAGNÓSTICOS EN LA HISTORIA CLÍNICA	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL
Membrana Neovascular (MNV) Activa DMRE Maculopatía Subfoveal Exudativa Maculopatía Exudativa Membrana neovascular coroidea (MNVC) Membrana neovascular coroidea (MNVC) Miopice DMRE Exudativa Maculopatía Miopice Membrana neovascular coroidea (MNVC) Yuxtafoveal Activa Membrana neovascular coroidea (MNVC) has Papilomacular	Degeneración macular y polo posterior del ojo*
RPNP, RDP	Retinopatía diabética
Edema macular cistoyde Edema macular por oclusión de la vena central.	Edema macular
Oclusión de vena central de la retina(OVCR)	Otras oclusiones vasculares retinianas
Retinosis Miopice	Miopía degenerativa
Glaucoma neovascular	Glaucoma secundario a otros trastornos del ojo

* El diagnóstico degeneración macular y polo posterior del ojo (H35.3) fue asumido como DMRE exudativa, ya que la base de datos no permite diferencia por subtipo del padecimiento o severidad del mismo.

B. Estudio cuantitativo de consumo

- Número de dosis consumidas por medicamento biológico y diagnóstico; en el servicio de Oftalmología en el periodo mayo 2011 – mayo 2012.
- Número de pacientes que reciben medicamentos biológicos, según diagnóstico y según medicamento biológico.
- Consumo en unidades y costo anual de medicamentos biológicos dispensado por el servicio de farmacia al servicio de oftalmología de HNERM en el periodo mayo 2011-mayo 2012.
- Costo farmacológico del tratamiento de un paciente con medicamentos biológicos en el periodo mayo 2011- mayo 2012.

- Costo promedio del tratamiento de las enfermedades por medicamento biológico.

Para realizar el cálculo nos basamos en la presentación comercial disponible en el HNERM de medicamentos biológicos y la dosis de uso:

Ranibizumab: Cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución pero finalmente se acaba inyectando 0,5 mg (0,05 ml) que es la dosis recomendada. El resto de la solución se pierde en el proceso de preparación (“purga”) de la jeringa.

Bevacizumab: Cada vial de bevacizumab contiene 400 mg/16 mL del cual se puede preparar aproximadamente cien dosis de inyección intravítrea de 1,25 mg en 0,05 mL de solución. El resto se pierde en el proceso de preparación.

C. Resultados de la terapia

La agudeza visual (AV) fue utilizada como variable en los estudios como MARIANA, ANCHOR y FOCUS para evaluar la eficacia del ranibizumab, concretamente la variable principal fue la proporción de paciente que mantenía visión, pérdida de agudeza visual menor a 15 letras en la escala ETDRS, al cabo de 12 y 24 meses de tratamiento respecto a la mejor visión registrada al inicio del tratamiento.³⁷

Su importancia radica en que la agudeza visual determina cuantitativamente el estado en que se encuentra la función visual y nos indica signos de actividad de la enfermedad, por lo que se utilizó para evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico en el presente estudio.

En las historias clínicas se encontró registrada la medida de la agudeza visual que los médicos realizaron antes y durante el tratamiento con

medicamentos. Estos datos se recogieron en la ficha de recolección de datos para luego hacer una evaluación de la respuesta a la terapia considerando cuatro resultados posibles:

- **Buena evolución.** Está referida a la mejora de la agudeza visual, ganancia de por lo menos una letra en la **carta de Snellen**, sin importar el número de dosis ni el tiempo entre estas dosis.
- **Evolución intermedia.** Cuando no hay cambio en la agudeza visual después de la dosis de carga, las tres primeras dosis a intervalo de un mes entre dosis.
- **Desfavorable.** Pérdida de la agudeza visual luego de recibir como mínimo las tres primeras dosis, a intervalo de un mes entre dosis.
- **Indeterminado.** No se puede determinar el resultado de la terapia, debido a la falta de datos (media de agudeza visual) y número de dosis, menor a tres dosis o el intervalo entre las tres dosis iniciales es superior a un mes.

Tabla 3. Clasificación de la gravedad de la discapacidad visual

CATEGORÍA	AGUDEZA VISUAL DE LEJOS	
	Peor que:	Igual o mejor que:
0 Leve o ninguna discapacidad visual	-----	20/70
1 Discapacidad visual moderada	20/70	20/200
2 Discapacidad visual grave	20/200	20/400
3 Ceguera	20/400	20/1200
4 Ceguera	20/1200	percibe la luz
5 Ceguera	No percibe luz	
9	Indeterminado o no especificado	
	Cuenta dedos(CD) a 1m de distancia	

La tabla muestra la clasificación de la gravedad de la discapacidad visual recomendado por la Resolución del Consejo Internacional de Oftalmología (2002) y las recomendaciones de la OMS a la consulta sobre "Desarrollo de Normas para la Caracterización de la Pérdida de Visión y Funcionamiento Visual" (septiembre de 2003).

D. Esquemas de tratamiento

➤ Estado de la enfermedad antes del tratamiento farmacológico

Agudeza visual antes de iniciar el tratamiento con medicamentos biológicos.

➤ Dosificación

Se evaluó el número de dosis utilizadas para el tratamiento de las enfermedades en la muestra de estudio.

➤ Tiempo de tratamiento

Tiempo transcurrido desde la primera dosis recibida hasta treinta días después de la última dosis.

➤ Intervalo de dosificación

Se evalúa el tiempo transcurrido entre dos dosis consecutivas.

➤ Prescripción-indicación

Se analizó el medicamento biológico para qué indicaciones clínicas se prescribe el medicamento biológico.

➤ Indicación prescripción

Se analizó la indicación clínica y los fármacos que fueron prescritos para dicha indicación.

ANÁLISIS DE DATOS

Con toda la información obtenida, se procedió a diseñar una base de datos en Microsoft Excel 2010, para luego procesarlo estadísticamente.

IV.RESULTADO

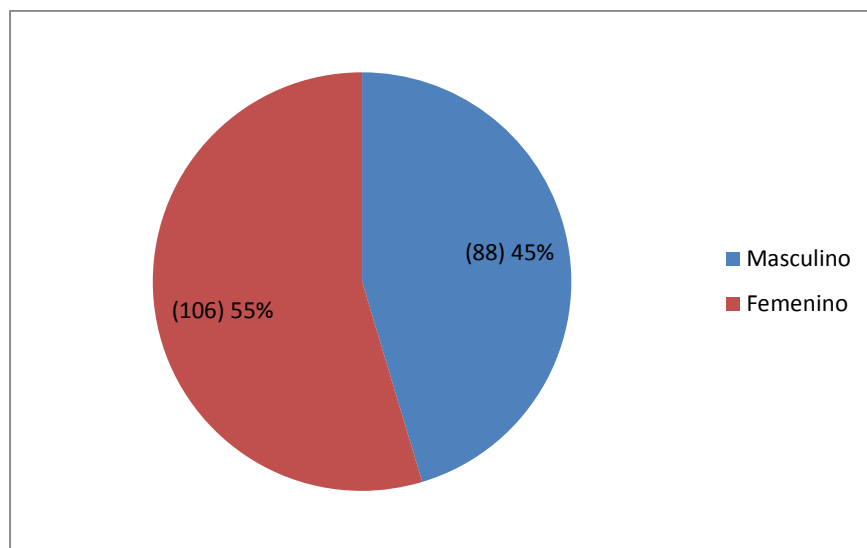
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Tabla 4: Distribución de pacientes según rango de edad. N = 194

Rango de edad	Nº de pacientes	Porcentaje
36-50 años	14	7,2%
51-65 años	43	22,2%
66-80 años	103	53,1%
81-100 años	34	17,5%
Total	194	100%

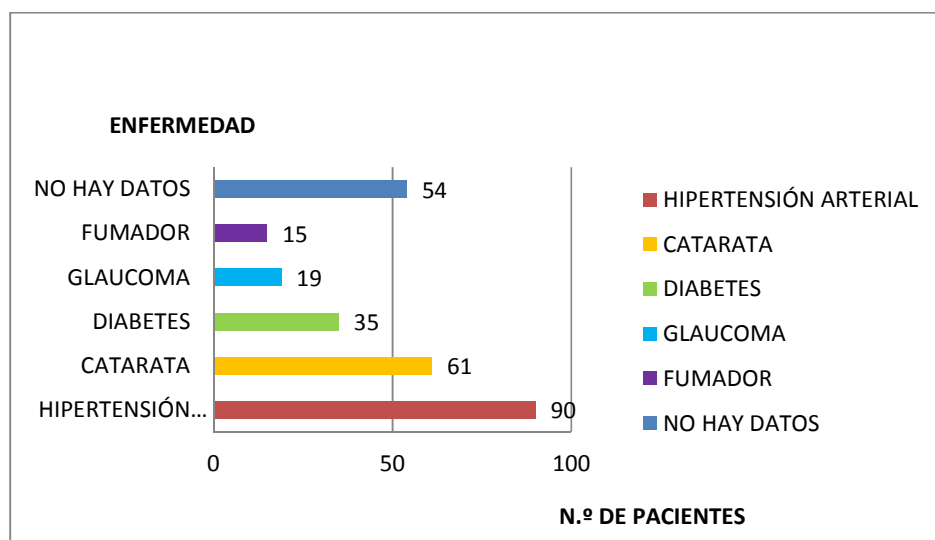
El 53,1 % de los pacientes pertenecen al grupo etario de 66-80 años.

Figura 6: Distribución de paciente según sexo. N= 194



La muestra, compuesta por 194 pacientes, estuvo representado en un 55% por el sexo femenino.

Figura 7: Enfermedades concomitantes más frecuentes. N=194



Al analizar las principales enfermedades concomitantes, observamos que hubo un predominio de pacientes con hipertensión arterial con el 46,4%; seguida por catarata, 31,4%, y diabetes, 18,1%.

Tabla 5: Distribución de pacientes según diagnóstico y ojo afectado. N= 194

DIAGNÓSTICO	AO	OI	OD	TOTAL
H34.8	---	3	---	3
H35.3	52	64	44	160
H35.8	1	8	6	15
H36.0	7	6	2	15
H44.2	1	---	---	1
H40.5	---	---	2	2
Total	61	81	54	196

Otras oclusiones vasculares retinianas H34.8; DMRE exudativa: H35.3; retinopatía diabética H36.0; edema macular H35.8; miopía degenerativa H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo H40.5; Ambos ojos OA; Ojo izquierdo OI; Ojo derecho OD.

En el análisis de la muestra se encontró que dos pacientes tienen diferente diagnóstico para cada uno de sus ojos, por lo que en el análisis estadístico se le cuenta dos veces, lo que hace que en el cuadro el total de pacientes sea 196.

Tabla 6: Distribución pacientes según diagnóstico y rango de edad. N = 194

RANGO DE EDAD	DIAGNÓSTICO					
	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
36-50 años	0	9	2	1	1	1
51-65 años	1	33	3	6	0	1
66-80 años	2	89	8	6	0	0
81-100 años	0	29	2	2	0	0

Otras oclusiones vasculares retinianas H34.8; DMRE exudativa: H35.3; retinopatía diabética H36.0; edema macular H35.8; miopía degenerativa H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo H40.5.

89 pacientes con diagnóstico DMRE exudativa, que representa aproximadamente el 45,9% del total, se encuentran en el rango de edad de 66 a 80 años.

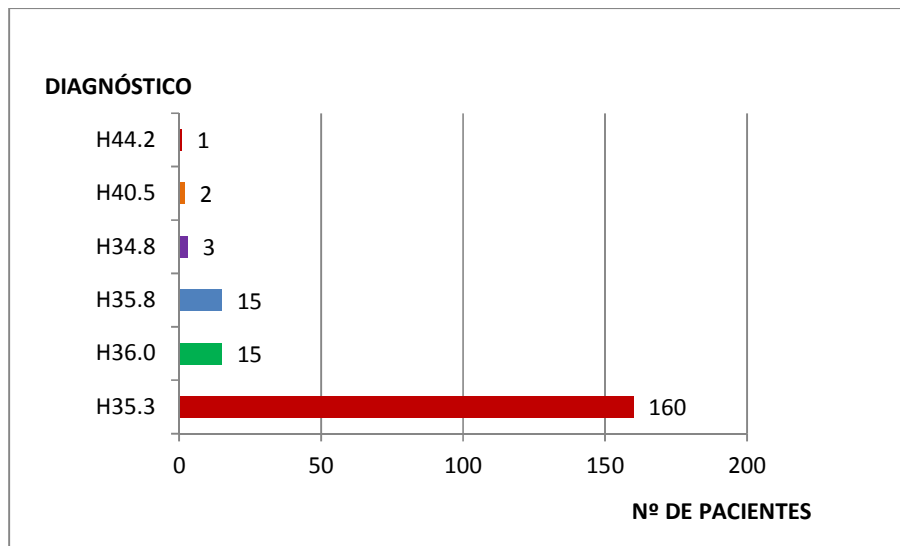
Tabla 7: Distribución de pacientes por diagnóstico y sexo. N=194

SEXO	DIAGNÓSTICO					
	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
Masculino	3	71	7	6	0	1
Femenino	0	89	8	9	1	1
Total	3	160	15	15	1	2

Otras oclusiones vasculares retinianas H34.8; DMRE exudativa: H35.3; retinopatía diabética H36.0; edema macular H35.8; miopía degenerativa H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo H40.5.

En el cuadro se observa mayor prevalencia de la DMRE exudativa en pacientes de sexo femenino.

Figura 8: Distribución de pacientes según diagnóstico. N=194



DMRE exudativa: H35.3; retinopatía diabética H36.0; edema macular H35.8; miopía degenerativa H44.2; otras oclusiones vasculares retinianas H34.8; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo H40.5.

El diagnóstico que predominó fue la DMRE exudativa con una muestra de 160 pacientes que representa el 81,6% del total.

4.2 ESTUDIO CUANTITATIVO DE CONSUMO

Tabla 8: Número de dosis consumido por medicamento y diagnóstico. N = 402

DIAGNÓSTICO	RANIBIZUMAB		BEVACIZUMAB	
	N.º de dosis	% de consumo	N.º de dosis	% de consumo
H34.8	1	0,3%	2	2,4%
H35.3	307	96,2%	50	60,2%
H35.8	4	1,3%	15	18,1%
H36.0	6	1,9%	13	15,7%
H44.2	0	0,0%	1	1,2%
H40.5	1	0,3%	2	2,4%
Total	319	100,0%	83	100,0%

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

Según el cuadro se utilizó 307 dosis de ranibizumab y 50 dosis de bevacizumab para el tratamiento de la DMRE, estas dosis son las usadas tanto en monoterapia como en combinación de ambos medicamentos.

Tabla 9: Número de pacientes tratados según medicamento. N = 194

DIAGNÓSTICO	RANIBIZUMAB		BEVACIZUMAB		RANIBIZUMAB O BEVACIZUMAB	
	N.º de pacientes	Porcentaje	N.º de pacientes	Porcentaje	N.º de pacientes	Porcentaje
H35.3	120	95,2%	3	11,1%	37	90,2%
H34.8	1	0,8%	2	7,4%	0	0,0%
H35.8	1	0,8%	10	37,0%	2	4,9%
H36.0	4	3,2%	10	37,0%	1	2,4%
H44.2	0	0,0%	1	3,7%	0	0,0%
H40.5	0	0,0%	1	3,7%	1	2,4%
TOTLA	126	100,0%	27	100,0%	41	100,0%

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

El bevacizumab se utilizó principalmente en combinación con ranibizumab para el tratamiento de la DMRE exudativa.

Tabla 10: Costo por unidades consumidas de medicamentos biológicos de mayo de 2011 a mayo de 2012

Medicamento	Unidades	costo x unidad	Total
Bevacizumab	12(viales)	S/. 5 087,30	S/. 61 047,60
Ranibizumab	319(viales)	S/. 2 655,00	S/. 846 945,00

El ranibizumab fue el medicamento que más unidades se consumió, por lo que generó mayor gasto al sistema de salud (Essalud) en el periodo de estudio.

Tabla 11: Costo del tratamiento farmacológico de paciente en un año

Fármaco	Presentación	Posología y estimación de sesiones al año	Costo de fármaco/sesión (s/.)	Costo de fármaco / año (S/.)
Ranibizumab	Vial 2,3mg/0,23mL	0,5 mg 1 - 5 sesiones	2 655	2 655 -13 275
Bevacizumab	400mg/16mL	1,25mg 1 - 4 sesiones	508,73	508,73 - 2034,92

Comparación de costos de los fármacos ranibizumab y bevacizumab para el tratamiento de DMRE en un paciente, considerando que solo tiene un ojo afectado.

Tabla 12: Costo promedio del tratamiento de las enfermedades por medicamento

DIAGNÓSTICO	RANIBIZUMAB			BEVACIZUMAB		
	N.º Dosis promedio	Costo por dosis	Costo total	N.º Dosis promedio	costo por dosis	Costo total
H34.8	1,00	S/. 2 655,00	S/. 2 655,00	1,00	S/.508,73	S/. 508,73
H35.3	2,1	S/. 2 655,00	S/. 5 310,00	1,6	S/.508,73	S/.813.968
H35.8	1,00	S/. 2 655,00	S/. 2 655,00	1,2	S/.508,73	S/.610.476
H36.0	1,00	S/. 2 655,00	S/. 2 655,00	1,00	S/.508,73	S/. 508,73
H44.2	----	----	----	1,00	S/. 508,73	S/.508,73
H40.5	1,00	S/. 2 655,00	S/. 2 655,00	1,00	S/.508,73	S/.508,73

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

La DMRE exudativa tiene mayor costo de tratamiento farmacológico que las demás enfermedades observadas en el estudio.

4.3 RESULTADOS A LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Tabla 13: Resultado de la terapia por enfermedad. N = 194

Resultados de la terapia	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
Buena evolución	1	40	5	2	0	1
Evolución Intermedia	0	1	0	0	0	0
Desfavorable	0	10	0	0	0	0
Indeterminado	2	113	10	13	1	1
Total de Pacientes	3	164	15	15	1	2

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

El 24,4 % de pacientes con diagnóstico DMRE exudativa tiene buena evolución a la terapia con los medicamentos.

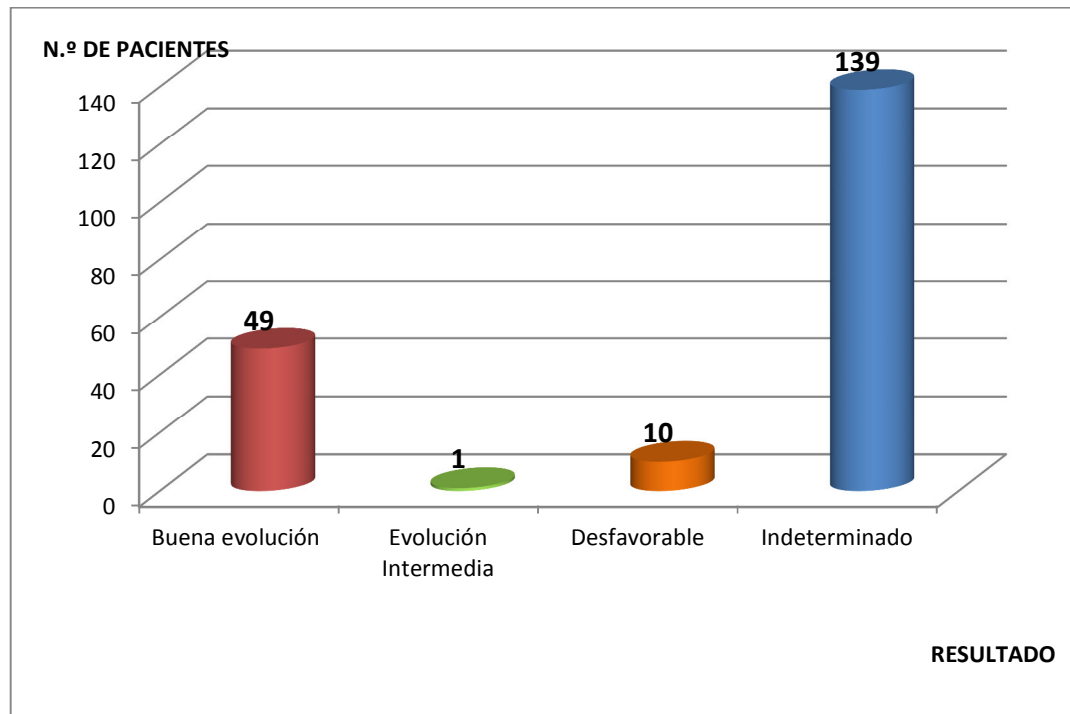
En la tabla se observa un total de 200 pacientes, debido a que 4 pacientes tienen un mismo diagnóstico para los dos ojos pero con diferente resultado, 1 paciente tiene diferentes diagnósticos para cada ojo pero con un mismo resultado y 1 paciente tiene diferentes diagnósticos para cada ojo y diferentes resultados.

Tabla 14: Resultado de la terapia por tipo de medicamento. N = 194

Resultados de la terapia	Ranibizumab		Bevacizumab		Ranibizumab o Bevacizumab	
	N.º pacientes	Porcentaje	N.º pacientes	Porcentaje	N.º pacientes	Porcentaje
Buena evolución	27	21,4%	6	22,2%	15	36,6%
Evolución Intermedia	1	0,8%	0	-----	0	-----
Desfavorable	5	4,0%	1	3,7%	3	7,3%
Indeterminado	93	73,8%	20	74,1%	23	56,1%
Total de ojos	126	100,0%	27	100,0%	41	100,0%

Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron terapia con ambos medicamentos biológicos tuvieron buena evolución.

Figura 9: Respuesta a la terapia. N = 194



En el gráfico se observa un total de 199 pacientes, debido a que 4 pacientes tienen un mismo diagnóstico para ambos ojos y distintas evoluciones, y 1 paciente tiene distintos diagnósticos para cada ojo y distintas evoluciones.

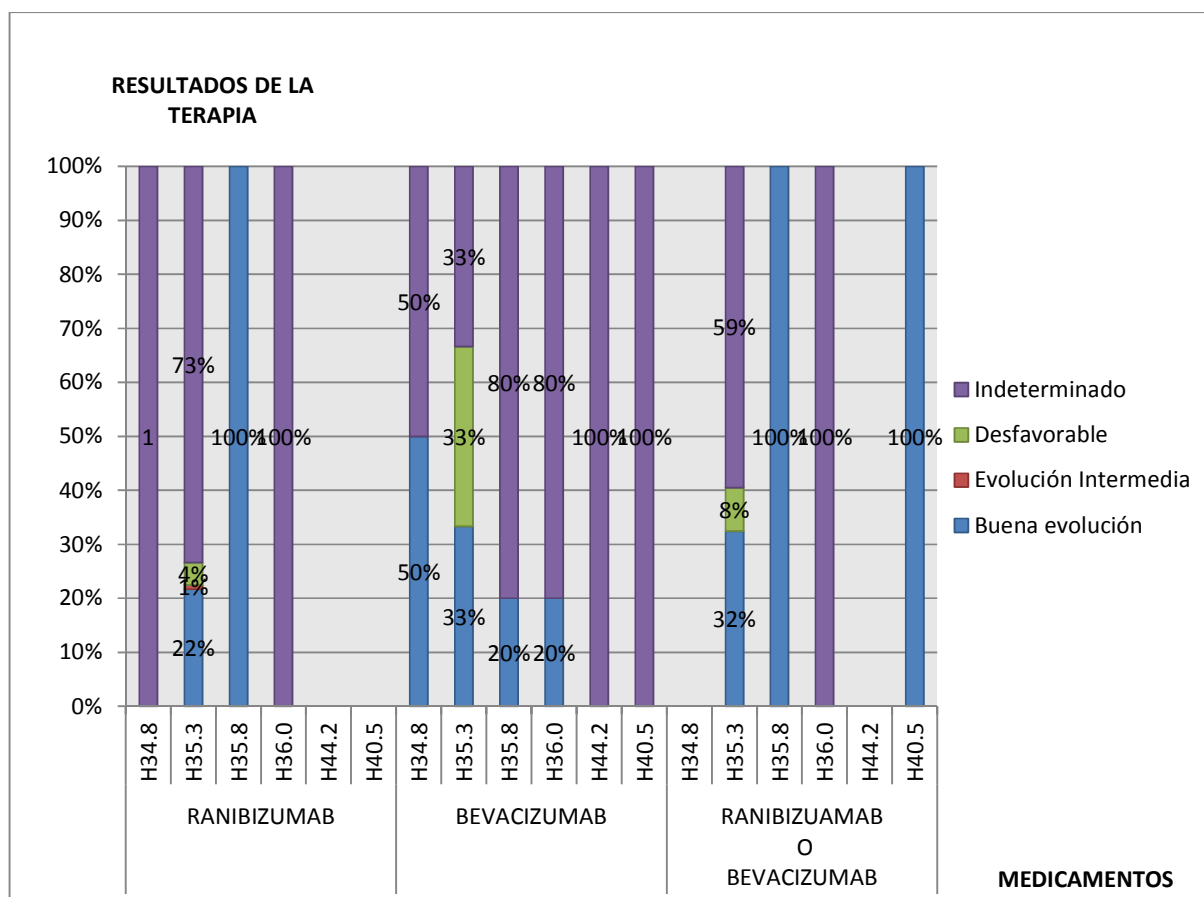
Tabla 15: Resultado de la terapia por medicamento y diagnóstico

MEDICAMENTO	DIAGNÓSTICO	RESULTADOS DE LA TERAPIA				
		Buena evolución	Evolución Intermedia	Desfavorable	Indeterminado	Total
RANIBIZUMAB	H34.8	-----	-----	-----	1	1
	H35.3	26	1	5	88	120
	H35.8	1	-----	-----	-----	1
	H36.0	-----	-----	-----	4	4
	H44.2	-----	-----	-----	-----	-----
	H40.5	-----	-----	-----	-----	-----
BEVACIZUMAB	H34.8	1	-----	-----	1	2
	H35.3	1	-----	1	1	3
	H35.8	2	-----	-----	8	10
	H36.0	2	-----	-----	8	10
	H44.2	-----	-----	-----	1	1
	H40.5	-----	-----	-----	1	1
RANIBIZUMAB O BEVACIZUMAB	H34.8	-----	-----	-----	-----	-----
	H35.3	12	-----	3	22	37
	H35.8	2	-----	-----	-----	2
	H36.0	-----	-----	-----	1	1
	H44.2	-----	-----	-----	-----	-----
	H40.5	1	-----	-----	-----	1
Total de pacientes		48	1	9	136	194

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

De los 39 pacientes con DMRE exudativa que tuvieron buena evolución a la terapia, 26 fueron tratados con ranibizumab, 12 con ranibizumab + bevacizumab y 1 con bevacizumab.

Figura 10: Resultado de la terapia por medicamento y diagnóstico



Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

Los pacientes con diagnóstico DMRE exudativa que recibieron tratamiento farmacológico con bevacizumab, ranibizumab o bevacizumab y ranibizumab tuvieron una buena evolución en un 33%, 32% y 22%, respectivamente.

4.4 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

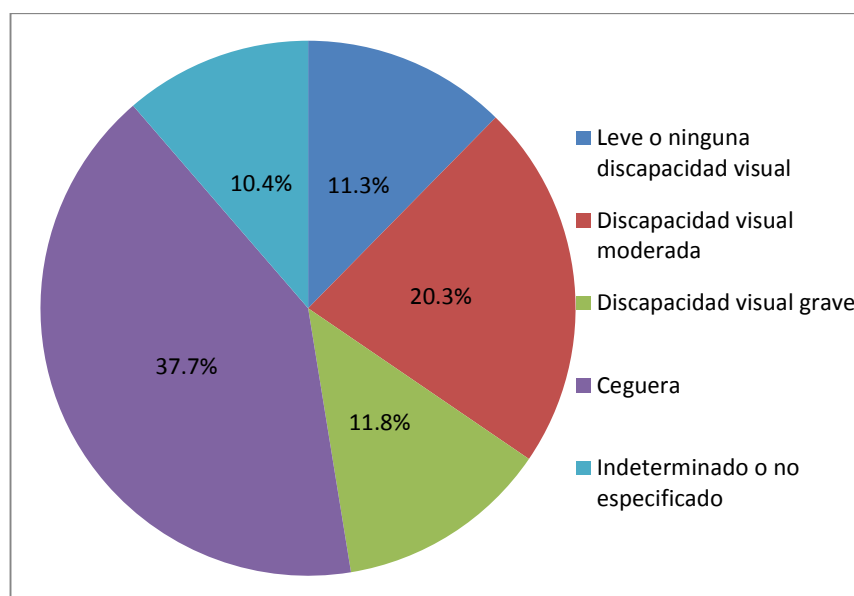
Tabla 16: Agudeza visual al inicio de tratamiento por enfermedad. N = 194

CATEGORÍA	DIAGNÓSTICO					
	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
Leve o ninguna discapacidad visual	0	20	3	1	0	0
Discapacidad visual moderada	0	35	3	4	0	1
Discapacidad visual grave	1	21	2	1	0	0
Ceguera	2	62	7	8	0	1
Indeterminado o no especificado	0	20	0	1	1	0
Total de pacientes	3	158	15	15	1	2

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo H40.5.

El 39,1% de los pacientes con DMRE exudativa eran ciegos al inicio de la terapia farmacológica.

Figura 11: Agudeza visual al inicio de tratamiento. N= 194



El 37,7% del total de pacientes eran ciegos antes de iniciar el tratamiento farmacológico.

DOSIFICACIÓN

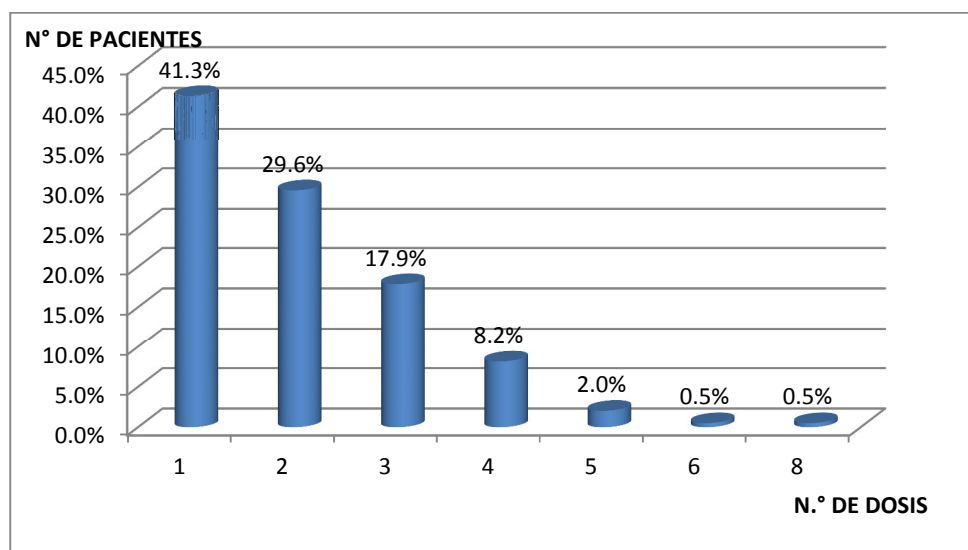
Tabla 17: Número de pacientes tratados por dosis y diagnóstico. N =196

Nº de Dosis	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5	Total de Pacientes
Uno	3	54*	11*	11	1	1	81*
Dos	---	49	4	4	---	1	58
Tres	---	35*	---	---	---	---	35*
Cuatro	---	16	---	---	---	---	16
Cinco	---	4	---	---	---	---	4
Seis	---	1	---	---	---	---	1
Ocho	---	1	---	---	---	---	1
Total de Pacientes	3	160	15	15	1	2	196

Otras oclusiones vasculares retinianas. H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

* hay dos pacientes con las siguientes características: uno con diagnóstico distinto por cada ojo y con la misma cantidad de dosis recibida y otro con diagnóstico distinto y distinta cantidad de dosis recibida cada ojo.

Figura 12: Porcentaje de pacientes por número de dosis. N= 196



El mayor porcentaje (41,3%) de pacientes recibió una sola dosis de los medicamentos biológicos durante el periodo de estudio.

Tabla 18: Dosis promedio por enfermedad

	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
Dosis Promedio	1	2,3	1,3	1,3	1	1,5

Otras oclusiones vasculares retinianas. H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

En promedio se utilizó 2,3 dosis de medicamento biológico para el tratamiento de la degeneración macular exudativa.

Tabla 19: Número máximo y mínimo de dosis utilizado por medicamento.

	Máximo	Mínimo	Promedio
Ranibizumab	5	1	1,9
Bevacizumab	4	1	1,2
Ranibizumab o Bevacizumab	8	1	2,1

En la tabla se detalla el número máximo y mínimo de dosis utilizado por los pacientes, que recibieron los fármacos, independientemente del diagnóstico

Tabla 20: Dosis promedio por medicamento y enfermedad

MEDICAMENTOS	DIAGNÓSTICOS					
	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	40.5	44.2
RANIBIZUMAB	1,0	2,1	1,0	1,0	---	---
BEVACIZUMAB	1,0	1,6	1,2	1,0	1,0	1,0
RANIBIZUMAB O BEVACIZUMAB	---	2,7	2,0	---	2,0	---

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

En promedio los pacientes con DMRE exudativa fueron tratados con mayor número de dosis que la demás diagnósticos.

Tabla 21: Tiempo de tratamiento por medicamento

	Máximo(meses)	Mínimo(meses)	Promedio(meses)
Ranibizumab	11,3	1,0	2,6
Bevacizumab	8,8	1,0	1,3
Ranibizumab o Bevacizumab	12,4	1,0	3,0

El mayor tiempo de tratamiento como monoterapia fue con el ranibizumab (11,3 meses).

Tabla 22: Tiempo de tratamiento por diagnóstico

	DIAGNÓSTICO					
	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
Mínimo(meses)	1	1	1	1	1	1
Máximo(meses)	1	12,4	5,1	1	1	5,5
Promedio(meses)	1	3,4	1,7	1	1	3,3

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

El tiempo máximo empleado para el tratamiento de la DMRE exudativa con los medicamentos biológicos fue de 12,4 meses y en promedio se trató esta enfermedad por un periodo de 3,4 meses.

Tabla 23: Tiempo transcurrido entre dosis por medicamento

	Máximo(meses)	Mínimo(meses)	Promedio(meses)
Ranibizumab	9,8	0,6	2,0
Bevacizumab	7,8	1,0	2,6
Ranibizumab o Bevacizumab	9,9	0,6	2,4

El tiempo máximo transcurrido entre una dosis y otra fue de 9,9 meses.

Tabla 24: Tiempo transcurrido entre dosis por diagnóstico

	DIAGNÓSTICO					
	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
Mínimo(meses)	----	0,9	1,1	----	----	4,5
Máximo(meses)	----	9,9	3,7	----	----	4,5
Promedio(meses)	----	2,3	2,9	----	----	4,5

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

El menor y mayor tiempo transcurrido entre una y otra dosis fue en el tratamiento de la DMRE exudativa.

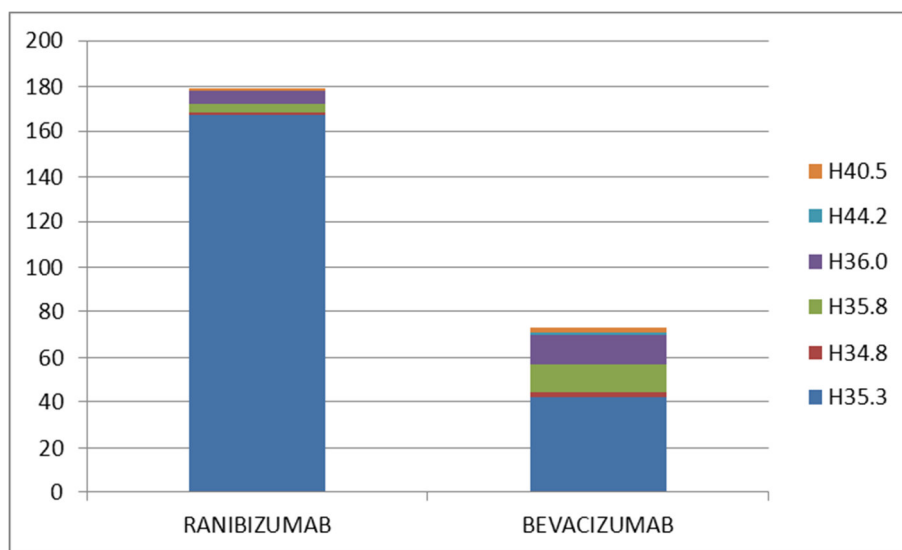
Tabla 25: Tiempo promedio entre dosis por medicamento y diagnóstico

	DIAGNÓSTICO					
	H34.8	H35.3	H35.8	H36.0	H44.2	H40.5
Ranibizumab	---	2,0	---	---	---	---
Bevacizumab	---	2,7	2,3	---	---	---

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

Para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades los pacientes recibieron una sola dosis por lo que no hay tiempo promedio de dosis a dosis.

Figura 13: Prescripción - indicación



Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

Los medicamentos biológicos fueron prescritos principalmente para la DMRE exudativa.

Tabla 26: Indicación - prescripción

DIAGNÓSTICO	RANIBIZUMAB		BEVACIZUMAB		RANIBIZUMAB O BEVACIZUMAB	
	N.º de pacientes	Porcentaje	N.º de pacientes	Porcentaje	N.º de pacientes	Porcentaje
H35.3	120	95,2%	3	11,1%	37	90,2%
H34.8	1	0,8%	2	7,4%	0	0,0%
H35.8	1	0,8%	10	37,1%	2	4,9%
H36.0	4	3,2%	10	37,1%	1	2,4%
H44.2	0	0,0%	1	3,7%	0	0,0%
H40.5	0	0,0%	1	3,7%	1	2,4%
Total	126	100%	27	100%	41	100%

Otras oclusiones vasculares retinianas, H34.8; DMRE exudativa, H35.3; retinopatía diabética, H36.0; edema macular, H35.8; miopía degenerativa, H44.2; glaucoma secundario a otros trastornos del ojo, H40.5.

Ranibizumab como monoterapia y en combinación con bevacizumab fue prescrito principalmente para la DMRE exudativa y el bevacizumab como monoterapia fue prescrito principalmente para edema macular y miopía degenerativa.

V. DISCUSIÓN

En la muestra del presente estudio se observa que la relación de pacientes con DMRE exudativa de sexo femenino con respecto al sexo masculino es aproximadamente 1,3 (tabla 8). Según la literatura revisada, algunos autores consideran al sexo femenino como un factor de riesgo para la degeneración macular relacionada a la edad,¹⁶ en este estudio, aún con los resultados observados no podemos considerar al sexo femenino como factor de riesgo debido a que en la toma de muestra no se consideró medir esta asociación. Por otro lado, el ligero incremento de la prevalencia de la DMRE exudativa en el sexo femenino se podría deber a que la esperanza de vida a los sesenta años de las mujeres es mayor a la de los varones, según la OMS.⁴⁹

La incidencia de la degeneración macular relacionado con la edad aumenta a medida que aumenta la edad de los paciente. En el presente estudio se observa que más del 55,6 % de los pacientes con DMRE exudativa se encuentra en el grupo etario de 66 a 80 años (tabla 6), estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios llevados a cabo en Europa^{11,14,15} y Estados Unidos,⁷ confirmando que la edad es el factor de riesgo más importante para la DMRE exudativa. Existe una alta incidencia de DMRE en personas mayores de sesenta años y el aumento previsto de las personas mayores en el mundo;⁸ en el Perú para el 2021 se estima que la población mayor a sesenta años pasará del 9,2% a 11,2% de la población total,⁵⁰ lo cual nos obliga tomar medidas preventivas.

La hipertensión arterial, la catarata o la cirugía de catarata y la diabetes en algunos estudios tienen una asociación significativa con la DMRE^{20,21,23,24} y en

otros su asociación tiene menor consistencia,¹⁹ por lo que se requiere de mayores estudios para su clarificación.

En el periodo de estudio se consumieron en total 319 dosis de ranibizumab y el 96,2% fue utilizado para el tratamiento de 157 pacientes con diagnóstico DMRE exudativa, en el caso de bevacizumab se utilizaron 83 dosis y el 60,2% fue para el tratamiento de 40 pacientes con diagnóstico de DMRE exudativa. (Tabla 8 y 9).

El uso de ranibizumab destaca como tratamiento de primera línea en la DMRE exudativa, esto no es porque sea más eficaz o seguro que bevacizumab, sino porque su utilización tiene la indicación aprobada, por tanto, un respaldo legal (ficha técnica) frente al bevacizumab, cuyo uso es fuera de ficha técnica (*off label*), lo cual lo ubica como segunda línea de tratamiento en caso fracase ranibizumab o esté contraindicado.

Para el Seguro Social el gasto que generó la compra de ranibizumab y bevacizumab para el servicio de Oftalmología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de mayo del 2011 al mayo del 2012 fue de S/. 907 992,6 nuevo soles, de estos ranibizumab representó el 93,3% de dicho gasto.(tabla 10)

El uso *off label* de bevacizumab, un fármaco antiangiogénico aprobado por la agencias reguladoras para el tratamiento de cáncer de colon, y utilizado de forma intraocular para el tratamiento de DMRE, a una dosis muy inferior a la recomendada por vía intravenosa en oncología, ha demostrado en estudios clínicos que tiene efectos equivalentes, administrados en las mismas condiciones, que el ranibizumab.^{41,42,51,52} Es necesario resaltar, que previo a la aprobación por la FDA de la solicitud de ranibizumab para el tratamiento de

DMRE, se utilizó el bevacizumab - que tenía aprobación de la FDA para el tratamiento de carcinoma de colon y recto - *off label*, para dicha patología, uso que hasta la actualidad se realiza.

Considerando que las agencias reguladoras fueron creadas para regular la eficacia, seguridad, indicaciones de uso, comercialización y distribución de medicamentos que el laboratorio fabricante solicite, mas no para ampliar indicaciones en base a estudios clínicos particulares, es improbable que el bevacizumab pueda estar autorizado oficialmente en el tratamiento de la DMRE exudativa.

En el ensayo clínico Protocolo T, de comparación de la eficacia y seguridad de bevacizumab, ranibizumab y aflibercept en el tratamiento del edema macular diabético, el ranibizumab es veinticuatro veces más caro que el bevacizumab.⁵³

En el presente estudio encontramos que ranibizumab fue aproximadamente 5,2 veces más caro (tabla 11). Esta brecha se podría ampliar aún más si se realiza una optimización del proceso de dosificación desde la Unidad de Mezclas Intravenosas del área de Farmacia, dado que las formas farmacéuticas disponibles en el mercado presentan mayor concentración en relación a la dosis requerida, así por ejemplo, se obtendrían aproximadamente cien dosis de cada vial (400mg/16mL) de bevacizumab.⁵⁴

El crecimiento de la población mayor de sesenta años y la alta incidencia de la DMRE exudativa, en esta población, asociado al coste de tratamiento tiene una enorme relevancia en términos de gestión de los sistemas sanitarios. En este contexto, el Ministerio de Salud a través de la DIGEMID debería tener un rol más proactivo en regular el uso de medicamentos que tienen suficiente evidencia científica sobre las indicaciones no solicitadas por sus propietarios,

garantizando de esta manera el acceso a medicamentos de un mayor número de pacientes.

La respuesta ideal en pacientes tratados con antiangiogénicos es la estabilización o mejoría de la agudeza visual, con desaparición de los signos clínicos de exudación (hemorragias, edema macular, etc.). En el presente estudio no se puede determinar los resultados de los medicamentos ni compararlos entre ellos, debido a la diseño del estudio y las limitaciones que conlleva, sin embargo podemos mencionar que los pacientes con diagnóstico DMRE exudativa que recibieron tratamiento farmacológico con ranibizumab + bevacizumab y ranibizumab tuvieron una buena evolución en un 32% y 22% respectivamente.(figura 10) El número de paciente que recibieron bevacizumab como único medicamento para la DMRE es muy pequeña lo que hace que los resultados no pueden ser evaluados estadísticamente.

El 37,7% de los pacientes al inicio del tratamiento ya eran ciegos y de estos 77,5% tiene como diagnóstico DMRE exudativa (figura 11 y tabla 16). Teóricamente ya no se podría hacer nada para mejorar su visión, el tratamiento con ranibizumab y bevacizumab no justifica su coste-eficacia. Cuando mayor sea la agudeza visual al momento de iniciar el tratamiento, mayores serán las posibilidades de mantener una buena agudeza visual al final del mismo. Es por eso que el diagnóstico precoz resulta de vital importancia.^{1,53}

Se identificaron seis diagnósticos (CIE 10) en los que se utilizó bevacizumab y cinco para ranibizumab. Se prescribía principalmente para la DMRE exudativa, Edema Macular y Retinopatía Diabética. (Figura 13 y tabla 26)

En el caso de la inyección intravítrea con antiangiogénicos, los máximos niveles de eficacia (estudios MARINA y ANCHOR) fueron conseguidos con

inyecciones mensuales durante dos años de ranibizumab. Este hecho no es muy factible en la práctica clínica diaria, por lo que se plantea la posibilidad de reducir el número de inyecciones, en ese sentido el esquema terapéutico del estudio PRONto³⁰ y del estudio CAAT (esquema terapéutico: ranibizumab a necesidad a un año de seguimiento),⁴¹ se adapta mejor a la realidad de nuestro sistema de salud, consiste en tres inyecciones consecutivas y luego a demanda. Este planteamiento implica la realización de controles para monitorear la actividad de la enfermedad y en caso requiera realizar una nueva inyección.

En el presente estudio se encontró que el número promedio de dosis utilizado para el tratamiento de la DMRE exudativa fue 2,3. (tabla 18) lo que evidencia que no se cumple ni con el número de dosis mínima (tres inyecciones) para iniciar un tratamiento con la posibilidad de obtener resultados positivos, Incluso es menor al número mínimo de dosis del esquema a necesidad de otro estudio clínico (2,4 dosis/año) donde hay algún tipo de mejora en la agudeza visual.³²

El estudio CAAT, a dos años de seguimiento,⁴² concluye que, en el esquema a necesidad se obtuvo menor aumento de la agudeza visual con respecto al esquema dosis fijas mensuales, esto de alguna manera sugiere que la mejora de la agudeza visual tiene relación directa con la frecuencia de dosis recibida. En el presente estudio se encontró que en promedio transcurrieron 2,3 meses (máximo 9,9 y mínimo 0,9 meses) entre una dosis y otra para el tratamiento de la DMRE exudativa (Tabla 24). Con esto evidenciamos que no se están cumpliendo con el tratamiento intensivo (las tres primeras dosis con frecuencia de cuatro semanas de dosis a dosis) al principio como lo sugieren los protocolos de los ensayos clínicos con alto grado de recomendación.

VI. CONCLUSIONES

1. Se administraron 319 ampollas de ranibizumab y 12 ampollas de bevacizumab, lo cual representa un gasto total de S/. 984 987,6 nuevo soles con el cual se trataron un total de 194 pacientes.
2. De todos los pacientes con DMRE exudativa tratados farmacológicamente con los medicamentos en estudio, el 24,4% respondió de manera favorable al tratamiento y de un 69,4% no fue posible evaluar su respuesta a la terapia.
3. No se encontraron datos de suspensión del tratamiento, efectos negativos producidos durante la infusión o probables problemas relacionados a la utilización de los medicamentos y las potenciales interacciones medicamentosas.
4. Los medicamentos en estudio fueron utilizados principalmente para el diagnóstico DMRE exudativa, Edema Macular y Retinopatía Diabética.
5. Se utilizó tres esquemas de tratamiento para la DMRE exudativa, monoterapia con ranibizumab, monoterapia con bevacizumab y la combinación de los dos medicamentos.
6. No hay evidencia del cumplimiento de esquemas terapéuticos de ensayos clínicos con alto grado de recomendación.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios multidisciplinarios de utilización de medicamento especialmente de medicamentos de alto costo y de uso fuera de ficha técnica (*off label*) que ayuden a la optimización de los recursos y, sobre todo, al uso racional de medicamentos.
2. Seguir investigando sobre el uso de ranibizumab y bevacizumab, ya que la información en pacientes institucionalizados es escasa, y en los no institucionalizados es nula. De esta manera, se podrá conocer los factores asociados a su uso y los resultados de los mismos.
3. Realizar un protocolo de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con DMRE que ayude a conseguir mejores resultados.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Age-Related Macular Degeneration. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. San Francisco, CA. American Academy of Ophthalmology; 2015. Disponible en: www.aao.org/ppp.
2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:933-43.
3. Cruz Gonzales F. Estudios clínicos y genéticos de la degeneración macular asociada a la edad. 1^{era} ed. Salamanca – España: Ediciones Universidad Salamanca; 2012.
4. Consenso Latinoamericano sobre la Degeneración Macular Relacionada con la Edad. Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo. Cartagena Colombia 2012.
5. Organización mundial de la Salud. Global Data on Visual Impairments 2010 URL disponible en: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>.
6. 66^a Asamblea Mundial De La Salud, Proyecto de plan de acción para la prevención de la ceguera y la discapacidad visual evitables 2014-2019. 28 de marzo de 2013.
7. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *ArchOphthalmol*. 2004; 122:564-72.
8. Augood CA, Vingerling JR, Jong PT de, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *ArchOphthalmol*. 2006; 124:529-535.
9. Estudio poblacional de evaluación rápida de la ceguera en el Perú - RAAB Perú, realizado en los meses de marzo a diciembre del 2011 entre MINSA-INO-ONG Divino Niño, resultados no publicados.
10. Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration .*Pharmacotherapy*. 2013; 33(8):838-55.
11. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012; 119(3):571-80.
12. Kulkarni SR, Aghashe SR, Khandekar RB, Deshpande MD. Prevalence and determinants of age-related macular degeneration in the 50 years and older population: a hospital based study in Maharashtra, India. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(5):196-201

13. Jonasson F, Arnarsson A, Eiríksdóttir G, Harris TB, Launer LJ, Meuer SM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: Age, Gene/environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology*. 2011; 118(5):825-30.
14. Piermarocchi S, Segato T, Scopa P, Masetto M, Ceca S, Cavarzeran F, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011; 18 (3): 129-36.
15. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(5):752-6.
16. Njirić S, Misljenović T, Mikulčić M, Pavicević L. Incidence of age related macular degeneration in correlation with age, sex and occupation. *CollAntropol*. 2007;31(1): 107-10.
17. Zhang X, Kahende J, Fan AZ, Barker L, Thompson TJ, Mokdad AH, et al. Smoking and visual impairment among older adults with age-related eye diseases. *Prev Chronic Dis* 2011; 8 (4):84.
18. Coleman AL, Seitzman RL, Cummings SR, Yu F, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Study Of Osteoporotic Fractures Research Group. The association of smoking and alcohol use with age-related macular degeneration in the oldest old: the Study of Osteoporotic Fractures. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(1):160-9.
19. Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Malet F, Le Goff M, et al. Long-term blood pressure and age-related macular degeneration: the ALIENOR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3):1905-12.
20. Olea JL, Tuñón J. Patients with neovascular age-related macular degeneration in Spain display a high cardiovascular risk. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(3):404-11.
21. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010; 10:31-44.
22. Adams MK, Simpson JA, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, English DR, et al. Abdominal Obesity and Age-related Macular Degeneration. *Am J Epidemiol*. 2011; 173(11):1246-55.
23. Choi JK, Lym YL, Moon JW, Shin HJ, Cho B. Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(2):196-9.

24. Li X, Wang YS. Effects of diabetes mellitus on the occurrence of age-related macular degeneration. *Zhonghua Yan KeZaZhi*. 2011;47(3): 273-5.
25. Zhang X, Cotch MF, Ryskulova A, Primo SA, Nair P, Chou CF, et al. Vision health disparities in the United States by race/ethnicity, education, and economic status: findings from two nationally representative surveys. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154 (6): 53-62.
26. Vanderbeek BL, Zacks DN, Talwar N, Nan B, Musch DC, Stein JD. Racial differences in age-related macular degeneration rates in the United States: a longitudinal analysis of a managed care network. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152(2):273-282.
27. Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 109-15.
28. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26(8): 859-70.
29. Brown, D.M.a, Michels, M.b, Kaiser, P.K.c, et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. 2009; 116(1): 57-65.e5
30. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTOn Study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(1):43-58.
31. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Delahaye-Mazza C, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(3):409-13.
32. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009; 116:1740-7.
33. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(2):726-33.
34. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment

directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007; 27(9):1260-6.

35. Xu L, Lu T, Tuomi L, Jumbe N, Lu J, Eppler S, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3):1616-24.
36. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007; 27(9):1260-6.
37. Christoforidis JB, Carlton MM, Knopp MV, Hinkle GH. PET/CT imaging of I-124-radiolabeled bevacizumab and ranibizumab after intravitreal injection in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(8):5899-903.
38. Christoforidis JB, Williams MM, Wang J, Jiang A, Pratt C, Abdel-Rasoul M, et al. Anatomic and pharmacokinetic properties of intravitreal bevacizumab and ranibizumab after vitrectomy and lensectomy. *Retina*. 2013; 33(5):946-52.
39. Oliva G, Navarro L. Degeneración macular asociada a la edad: estrategias actuales en el tratamiento. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agencia de Evaluación de Tecnología i Recerca Mediques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/09.
40. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A Multicenter Cohort Study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013; 120(11):2292-9
41. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011; 364(20):1897-908.
42. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119(7):1388-98
43. Stafford RS. Regulating off-label drug use. rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008; 358(14):1427-9.
44. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *MJA*. 2006; 185:5448.

45. Ministerio de Sanidad y Política Social. España. Real Decreto Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174. 20 de julio 2009
46. Siles G, Ávila M, Gómez J. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diaria Definida del INSALUD. 2ª edición. Madrid 2002. N° pub.INSALUD. 1841
47. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. 17th edition, Oslo, 2013.
48. JR Laporte y G. Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª edición. Masson - Salvat. Págs. 67 - 87. <http://www.icf.uab.es/pem/cap4.asp>
49. Organización Mundial de la Salud, Estadísticas sanitarias mundiales 2012. (revisado octubre 2014) Disponible en : http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ES_WHS2012_Full.pdf
50. Instituto Nacional de Estadísticas e Informática, nota de prensa N° 128, 2013 (revisado octubre 2014), disponible en: <http://m.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/noticias/23082013c.pdf>.
51. Martínez Férez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Sevilla 2011. Informe 2/2011.(revisado octubre 2014), disponible en: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA.
52. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 29: 8. CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub3.
53. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2015; 372(13):1193-203
54. Acosta Robles P, Fernández Martín MJ, Gimeno Jordá MJ, Pinto Nieto CM, Verdejo Reche F y Hierro Pedrosa CM. Optimización de tratamientos antiangiogénicos intravítreos desde la unidad de mezclas intravenosas. Farm Hosp,2008;32(Espec Congr):95-104

IX. ANEXOS

Anexo I

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Información General

Apellidos y Nombres	Peso	Talla	Género	
			F	M
	IMC		Edad	

DIAGNÓSTICO Principal

.....

.....

.....

Antecedentes Médicos – Qx y/o Enfermedades Concomitantes

.....

.....

.....

.....

Alergia:

.....

Tiempo de Enfermedad	Tiempo de diagnostico	Tiempo de tratamiento

Esquema de Tratamiento

Medicamento:				Presentación farmacéutica:			
Nº infusión	Dosis	Fecha	Ojo	Manipulador	Costo x unidad	Nº Lote	Laboratorio
1							
2							
3							
4							
5							
6							
Medicamento				Presentación farmacéutica:			
1							
2							
3							
4							
5							
6							
Costo Total:							

Terapia Concomitante

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Inicio	Fin

Resultado de la Terapia

Fecha								
Agudeza Visual	OD							
	OI							

Infecciones o Interacciones Relacionados a la Terapia

Complicaciones		Observaciones
Endoftalmitis		
Desprendimiento de retina		
Hemorragia Intraocular		
Lesión traumática del Cristalino		
Aumento de formación de cataratas		
Uveítis		
Inflamación Intraocular grave		
Otros		

Suspensión del Tratamiento

Abandono del Tratamiento

Motivo

.....

.....

.....